

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

107

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ASSOCIATION
DIGITALINE OUABAÏNE
EN THÉRAPEUTIQUE CARDIAQUE

PAR

le Docteur **ANDRE COUSTY**

Pharmacien de Première Classe

né le 8 décembre 1897

à FELLETIN

—o—

PARIS

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, Boulevard Saint-Michel

—
1923

107

702

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ASSOCIATION
DIGITALINE OUABAÏNE
EN THÉRAPEUTIQUE CARDIAQUE

PAR

le Docteur **ANDRE COUSTY**

Pharmacien de Première Classe

né le 8 décembre 1897

à FELLETIN

PARIS

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, Boulevard Saint-Michel

1923

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

LE DOYEN

M ROGER

PROFESSEURS

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie organique et chimie générale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Clinique médicale
 Hygiène et clinique de la première enfance..
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des mala-
 dies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
 Clinique des maladies du système nerveux ..
 Clinique des maladies contagieuses
 Clinique chirurgicale
 Clinique ophtalmologique
 Clinique des maladies des voies urinaires ...
 Clinique d'accouchements
 Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile
 Clinique thérapeutique
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique

MM.
 NICOLAS.
 CUNEO.
 Ch. RICHET.
 André BROCA.
 DESGREZ.
 BEZANCON.
 BRUMPT.
 Marcel LABBÉ.

LECENE.
 LETULLE
 PRENANT.
 RICHAUD.
 CARNOT.
 BERNARD.
 BALTHAZARD.
 MENETRIER.
 ROGER.
 ACHARD.
 WIDAL.
 GILBERT.
 CHAUFFARD.
 MARFAN.
 NOBECOURT.

CLAUDE.
 JEANSELME.
 P. MARIE.
 TEISSIER.
 DELBET.
 LEJARS.
 HARTMANN.
 GOSSET.
 De LAPERSONNE.
 LEGUEU.
 BRINDEAU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN
 J.-L. FAURE
 Auguste BROCA.
 VAQUEZ.
 SEBILLEAU.
 DUVAL.
 SERGENT.

AGREGES EN EXERCICE

MM.
 ABRAMI
 ALGLAVE
 BASSET
 BAUDOUIN
 BLANCHETIERE
 BRANCA
 CAMUS
 CHAMPY
 CHEVASSU
 CHIRAY
 CLERC
 DEBRE
 DESMAREST

MM.
 DUVOIR
 FIESSINGER
 GARNIER
 GOUGEROT
 GREGOIRE
 GUENIOT
 GUILLAIN
 HEITZ-BOYER
 JOYEUX.
 LABBÉ (Henri)
 LAIGNEL-LAVASTINE
 LANGLOIS
 LARDENNOIS

MM.
 LE LORIER
 LEMIERRE
 LEQUEUX
 LEREBoullet
 LERI
 LEVY-SOLAL
 MATHIEU
 METZGER
 MOCQUOT
 MULON
 OKINCZYC
 PHILIBERT
 RATHERY

MM.
 RETTERER
 RIBIERRE
 RICHAUD
 ROUSSY
 ROUVIERE
 SCHWARTZ
 STROHL
 TANON
 TERRIEN
 VILLABET
 TIFFENEAU

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en tend leur donner aucune approbation ni improbation.



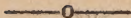
A LA MEMOIRE DE MON FRERE

A MON PERE ET A MA MERE

Humble hommage de tendre affection

A MA SOEUR

MEIS ET AMICIS



A mon Président de Thèse
Monsieur le Professeur CARNOT
Professeur de Thérapeutique
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Officier de la Légion d'Honneur
qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider à
notre thèse.

A Monsieur le Docteur LAUBRY
Médecin de l'Hôpital Cochin
Chevalier de la Légion d'Honneur
A Monsieur le Docteur ROUTIER
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Assistant à l'Hôpital Cochin

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
DE TOURS
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A mon Ami et Collègue DEGLAUDE
qui a bien voulu nous fournir les produits nécessaires
à notre expérimentation.

1882



1882

Arrivé au terme de nos études médicales, nous tenons à exprimer toute notre gratitude à M. le Docteur Laubry, qui a bien voulu nous inspirer le sujet de notre thèse, et qui nous a toujours réservé un accueil si bienveillant dans son service.

Nous remercions également M. le Docteur Routier, qui s'est toujours vivement intéressé à notre travail et dont les conseils éclairés nous ont été si profitables.

AVANT-PROPOS

La Thérapeutique cardiaque possède, à l'heure actuelle, de nombreuses drogues. Parmi cet arsenal thérapeutique, deux substances, deux glucosides occupent un rôle de premier plan : la Digitaline et l'Ouabaïne. Avant d'aborder le sujet que nous nous sommes donné de traiter, nous envisagerons chacun d'eux isolément et nous en étudierons les propriétés ; puis, dans un autre chapitre, nous expliquerons comment on a été amené à faire une association de ces deux médicaments et nous donnerons les indications de ce nouveau « complexe toni-cardiaque ».



LA DIGITALINE

Depuis longtemps, des recherches ont été entreprises en vue de découvrir le principe actif de la digitale, et, sous le nom de digitaline, on isola de nombreuses substances qui n'avaient aucun rapport avec le glucoside que nous utilisons aujourd'hui.

Les premiers essais d'analyse immédiate sont ceux de Paucquy, d'Amiens, en 1820. Quatre ans plus tard, Leroyer, de Genève, reprenant cette étude, isola une substance à laquelle il donna le nom de digitaline. Il la décrivit comme cristallisant difficilement sous forme de prismes droits à base rhombe. En 1834, Lancelot publie, dans *L'Observateur de l'Indre*, un travail très documenté sur un nouveau principe actif retiré de la digitale. Il en donne les caractères : « substance presque incolore, cristalline, verdissant le sirop de violette et ramenant au bleu le papier de tournesol rougi ». Ce nouveau principe était soluble dans les acides et précipitait par l'addition d'eau en excès. C'est avec cette substance que Bretonneau d'abord, Henry de Phalsbourg, ensuite, firent des essais d'application à la clinique, sans obtenir, du reste, de résultats précis.

Toute cette première période est une période de tâtonnements et nos connaissances précises ne datent en réalité que des travaux de Homolle et Quevenne, en 1844. Ces derniers auteurs isolèrent un glucoside

qui fut adopté par la pharmacopée anglaise et le Codex français sous le nom de digitaline amorphe. Mais malgré la supériorité de cette drogue sur celles antérieurement obtenues, elle restait sans composition nettement définie et il fallut attendre les recherches et la découverte de Nativelle, en 1872, pour obtenir le principe cristallisé, adopté par le Codex de nos jours sous le nom de digitaline cristallisée chloroformique. Cette substance se présente sous forme de cristaux incolores en forme d'aiguilles d'une saveur extrêmement amère. On la trouve dans la plante dans la proportion de 1 pour 1.000, à côté de la digitaléine glucoside soluble dans l'eau contrairement à la digitaline et d'une saponine : la digitonine.

Depuis les travaux de Schniedeberg et de Kiliani ont tenté de faire considérer cette digitaline comme un produit non cristallisé, mais, en réalité, tout le monde est aujourd'hui d'accord pour reconnaître que le glucoside qu'ils désignèrent sous le nom de digitoxine n'est autre que la digitaline française.

ETUDE PHARMACO-DYNAMIQUE DE LA DIGITALINE

Longtemps, l'action physio-pathologique de ce glucoside fut discutée. Stannius ne considérait qu'une action sur le myocarde; Traube admettait, au contraire, une action sur le système nerveux intracardiaque et accessoirement sur le muscle. Les tra-

vaux de François Franck ont élucidé la question et ont confirmé la théorie de Vulpian, qui considérait l'action de la digitale comme une action complexe portant à la fois sur le système nerveux central, sur le système nerveux intra-cardiaque et sur le myocarde.

On peut résumer ainsi l'action de la digitale sur le cœur :

a) Ralentissement : Sous l'influence de l'action excitante de la digitale sur le pneumo-gastrique, nerf modérateur du cœur, la durée de la révolution cardiaque est augmentée, augmentation qui se traduit surtout par un allongement de la diastole ;

b) Renforcement : L'action est ici plus complexe. Elle dépend, en partie, du ralentissement qui permet au cœur de se contracter avec plus d'énergie ; elle dépend également, pour certains, de l'action vaso-constrictive sur les vaisseaux périphériques. Mais cette dernière action a été mise en doute et tend de plus en plus à être abandonnée. Quant à l'action tonique sur le myocarde, il semble bien qu'elle soit un des principaux facteurs qu'il y ait lieu d'envisager dans le pouvoir renforçateur de la digitale ;

c) Régularisation : Dans cette action, le vague entre certainement pour une part prépondérante, mais la faible action tonique dont nous parlions tout à l'heure joue un rôle non négligeable. On admet, en effet, que les contractions irrégulières naissent en

partie au niveau des fibres cardiaques hypo-toniques: la digitale en augmentant légèrement la tonicité du myocarde supprimerait ces foyers d'irrégularité ;

d) Action diurétique : On peut interpréter les phénomènes de diurèse qui se produisent sous l'influence de la digitale, par l'augmentation de la vitesse du courant sanguin. Le cœur est vidé plus complètement pendant la systole dont l'énergie est accrue et se trouve distendu davantage pendant la diastole. La quantité de sang qui circule est augmentée et, du même fait, la vitesse. Or, l'accélération du cheminement d'un liquide dans un tube poreux augmente les phénomènes d'endosmose et ce fait permet de comprendre l'action diurétique que la digitaline exerce chez les individus affectés d'hydropisie et d'œdème. En somme, l'action est ici indirecte et dépend des conditions dans lesquelles se trouve le malade. La diurèse digitalique est liée à la résolution de l'œdème et n'existe pas sans lui. (Pouchet).

L'OUABAÏNE

L'oubaïne est le glucoside cristallisé que l'on retire du *Strophantus gratus*, de la famille des Apocynées. On utilise en thérapeutique les graines qui se trouvent dans les follicules de la plante. Cette variété de *Strophantus* ne se rencontre qu'au Gabon et au Cameroun.

Ce sont Hardy et Gallois qui, les premiers, individualisèrent ce nouveau toni-cardiaque, dont on connaît la formule exacte aujourd'hui et qui jouit d'une grande stabilité. Les essais thérapeutiques de ce médicament furent poursuivis par M. le Professeur Vaquez dans son service. Sa longue expérimentation a mis en lumière un toni-cardiaque des plus précieux qui pourtant menaçait d'être abandonné, tant ses débuts furent entourés de confusion.

Longtemps avant les travaux de Hardy, des recherches physiologiques avaient été entreprises et déjà Pélikan, de Saint-Petersbourg, en 1865, Fraser, d'Edimbourg, Paul Bert ensuite, avaient remarqué les effets toniques sur le cœur des substances dont se servaient les Pahouins pour empoisonner leurs flèches. Substances qui étaient retirées des *Strophantus*. Fraser avait réussi à isoler un glucoside du *S. Kombe*, qu'il dénomma strophantine. A sa suite, de nombreux auteurs signalèrent l'existence de nouveaux principes dans différentes variétés de *Strophantus*. Mais les espèces de *Strophantus* sont nombreuses (on en compte une quarantaine) et les principes retirés nombreux aussi et variables quant à leur composition chimique et leurs propriétés physiologiques. De cette diversité d'origine des strophantines, naquirent de regrettables confusions. Chimistes et industriels entretenirent l'erreur en négligeant les caractères botaniques de chaque espèce, et en employant indifféremment chacune d'elles. La

strophantine du Codex elle-même n'existe pas, en réalité ; ses caractères physiques et chimiques sont empruntés à différentes strophantines, ce qui en fait finalement un produit d'une existence fictive « une strophantine fantôme », comme le dit si bien M. Tiffeneau. A la suite de l'emploi de ce nouveau médicament, de ces nouveaux médicaments plutôt, on rapporta des cas de mort, les effets en étaient inconstants ; tout cela contribua à jeter le doute dans les esprits et, en France comme à l'étranger, de nombreux médecins abandonnèrent ce toni-cardiaque sur lequel on avait fondé de grands espoirs, mais qui devenait une méthode par trop dangereuse. Vinrent les travaux d'Arnaud qui, partant du *Strophantus gratus* parvint à isoler un glucoside cristallisé auquel il donna le nom d'Ouabaïne pour souligner l'analogie qu'il présentait avec un autre principe qu'il avait retiré de l'*Acocanthera ouabaïo*.

La toxicité de ce produit fut l'objet de nombreuses études et M. Tiffeneau, notamment, en France, en détermina les constantes physiques et chimiques. Il expérimenta sa toxicité sur les animaux, tant par la voie veineuse que par la voie buccale. Des essais physiologiques furent également entrepris et, à l'heure actuelle, nous possédons un produit nettement établi, toujours identique à lui-même, qui a fait ses preuves et qui mérite une place d'honneur à côté de la digitaline.

ACTION PHARMACODYNAMIQUE DE L'OUABAÏNE

Toni-cardiaque, l'ouabaïne, comme la digitaline ralentit, renforce et régularise le cœur ; mais alors que cette dernière agit principalement sur l'excitabilité et la conductibilité, l'ouabaïne, elle, agit électivement sur la fibre cardiaque. Baraiges, expérimentant sur le lapin, a remarqué une diminution très nette du nombre des pulsations et un renforcement de la diastole. Avec une injection de 1/8 de milligr. d'ouabaïne, il arrivait aux résultats suivants :

Nombre des pulsations		Amplitude
Avant l'injection	170	2 ^{mm} de Hg.
45' après l'injection	80	7 ^{mm} —

A l'électro-cardiogramme, il notait une augmentation de la durée de la révolution cardiaque et une augmentation de la hauteur des ondulations P, R et T, ce qui implique bien une action sur le myocarde, puisque la force électro-motrice prend sa source dans le muscle lui-même.

Ces données expérimentales sont, du reste, confirmées tous les jours en clinique ; et il est aisé de constater à l'écran la diminution du volume du cœur après une cure à l'ouabaïne. La disparition du bruit de galop, indice d'une perte de tonicité myocardique, en même temps que de la distension des cavités, est bien encore en faveur de son action sur le tonus. Chaque fois qu'un trouble du rythme est lié à une

défaillance du myocarde, comme cela se voit dans les arythmies extra-systoliques, dans les crises de tachycardies paroxystiques, il nous est permis d'observer, en même temps que le ralentissement, la régularisation complète du rythme.

La tension aussi est influencée favorablement par la cure ouabainique. Mais son action est différente suivant les cas. Qu'il s'agisse d'une chute brusque comme cela s'observe au cours des maladies infectieuses, comme le typhus par exemple, l'ouabaine relèvera la tension ; dans d'autres cas, au contraire, celle-ci se trouve diminuée sous l'influence de ce médicament. Il s'agit généralement d'hypertendus qui, à un moment, font de l'insuffisance et chez qui la pression déjà élevée remonte de 2 ou 3 cm. de mercure. En retrouvant sa tonicité, le myocarde peut lutter par lui-même contre les stases qui se produisent dans les différents organes et notamment dans le système pulmonaire.

Enfin, signalons l'action diurétique de l'ouabaine ; action indirecte, qui, comme pour la digitale, est due à l'augmentation et à la régularisation de la vitesse du courant sanguin, sous l'influence de son action toni-cardiaque. Certains pensent qu'il faut ajouter à cela une action directe, mais légère, sur l'épithélium rénal.

L'ASSOCIATION DIGITALINE — OUABAÏNE



De l'étude pharmacodynamique de ces deux médicaments, nous pourrions conclure en disant que la digitale est, par excellence, le médicament régulateur du rythme, l'ouabaïne agissant sur la tonicité du myocarde. La digitale allonge la diastole, ralentit le cœur ; l'ouabaïne renforce la systole en tonifiant le muscle cardiaque lui-même. Ce dernier médicament n'est donc pas un succédané de la digitale ; il agit pour son propre compte et conserve ses indications particulières.

Ainsi donc, avant la découverte de l'ouabaïne, la thérapeutique cardiaque n'était pas complète ; la digitaline seule ne pouvait parer à tous les accidents du cœur défaillant. Mais l'on n'envisageait alors qu'un résultat purement objectif, sans songer à interpréter la façon dont le médicament pouvait agir. Aujourd'hui, à la lueur des notions nouvelles dont s'est enrichie la pathologie cardiaque, on « analyse l'asystolie » et avant l'insuffisance totale, on envisage des insuffisances ventriculaires gauche et droite, des insuffisances auriculaires, des troubles du rythme et de la tonicité. Ce fut là la clef du problème dans tous les cas où la digitale restait sans action.

Le problème étant résolu, il était permis de penser que, du fait que l'on connaissait la genèse de

telle ou telle insuffisance, on dut, dans tous les cas, obtenir de bons résultats par l'emploi judicieux ou de l'ouabaïne ou de la digitaline. Or, il n'en est pas toujours ainsi dans la pratique et la clinique se montre parfois plus complexe que ne le voudrait la théorie. L'observation nous révèle, en effet, qu'il existe des malades chez qui la digitaline et l'ouabaïne employées isolément ne donnent pas les résultats qu'on était en droit d'en attendre ; dans d'autres cas, c'est après plusieurs traitements jusque-là suivis d'heureux effets, que ces médicaments se montrent inefficaces. Mais ces « manquements » de l'un ou de l'autre disparaissent si on a soin de les associer. Le toni-cardiaque récupère alors toute sa valeur antérieure et l'on voit la cure suivie des résultats que l'on en attendait. Cette sorte de « réactivation », bien connue en clinique, d'une drogue par une autre, avait déjà été observée par ceux qui, les premiers, expérimentèrent l'ouabaïne et l'on discutait pour parer aux échecs l'opportunité de cures associées, en ayant soin toutefois, pour éviter les accidents, de toujours administrer l'ouabaïne avant la digitaline. Dimitrakoff, dans sa thèse, rapporte une série de cas où la digitale ayant épuisé ses effets, se trouve réactivée par l'emploi de l'ouabaïne et retrouve alors ses vertus primitives. Mais, dans toutes ces observations, la cure ouabainique avait toujours précédé la cure digitalique et l'on se gardait fidèle aux vieux préceptes d'Huchard, d'intervertir l'ordre des facteurs,

ou d'administrer la digitaline avant qu'un certain temps se soit écoulé après la cure ouabainique. Ces derniers mois cependant, MM. Laubry et Pezzi, observant des malades chez qui l'ouabaïne s'était montrée mal tolérée d'emblée ou dont l'action s'était épuisée, ont remarqué qu'il n'y avait aucun inconvénient à faire suivre immédiatement la cure de digitale d'une cure ouabainique. Allant même plus avant, ces auteurs se sont aperçus que, dans certains cas, il y avait avantage à confondre encore plus intimement ces deux traitements. M. Laubry, poursuivant ses essais, a entrepris dans son service une série de recherches cliniques sur l'association digitaline-ouabaine. L'expérimentation a largement confirmé ses hypothèses et, dans nombre de cas jugés désespérés, le « complexe toni-cardiaque » amena une régression des symptômes.

Nous rapportons trois observations déjà présentées à la Société Médicale des Hôpitaux par MM. Laubry, Routier et Giroux, que nous devons à leur obligeance, et une observation personnelle. Elles montreront abondamment combien l'association digitaline-ouabaïne, véritable symbiose médicamenteuse est importante à connaître en raison des résultats inespérés qu'elle donne dans nombre de cas d'insuffisance cardiaque jugés irréductibles.

Dans tous les cas relatés, il a été employé une solution hydro-alcoolique glycerinée, préparée par M. Deglaude, interne en pharmacie du service (Digi-

baïne Deglaude). La méthode d'injections par voie intra-musculaire a été laissée de côté comme par trop douloureuse ; quant à la voie intra-veineuse, les injections ont été parfois suivies de phénomènes d'intolérance, comme cela se voit du reste pour la digitaline. Néanmoins, nous y avons eu recours chez des malades arrivés à la période ultime, alors qu'il fallait agir vite. La pratique, du reste, en est assez simple et le taux alcoolique de la solution est suffisant pour assurer la stérilité des instruments qui peuvent venir à son contact. En suivant la technique indiquée par M. Noël Fiessinger, dans le *Journal Médical Français*, il suffit d'aspirer avec une seringue stérilisée, 2 cm³ d'eau distillée ; puis, avec un compte-gouttes, le piston de la seringue étant enlevé, on laisse couler 15 à 20 gouttes de la solution suivant les cas. L'aiguille étant assujettie, on pousse l'injection tout doucement. Mais cette pratique reste malgré tout une méthode d'exception, qu'il faut réserver aux malades dont l'état exige que l'on agisse le plus rapidement possible. En dehors de ces cas, la voie buccale nous a toujours donné d'excellents résultats, et si, dans les observations que nous rapportons, l'état du malade avait nécessité une première pratique d'injections intra-veineuses, ceux-ci, dans la suite, furent soumis à une cure de digibaïne par la bouche. Il est bien probable même que cette dernière méthode eût suffi, si l'emploi de la digitaline et de l'ouabaïne isolément n'avait pas fait perdre un

temps précieux dans l'évolution de la crise. Du reste, si, par la voie buccale, les effets de l'association sont moins prononcés, plus longs à se produire, par contre, les doses maniables sont beaucoup plus étendues de par sa moindre toxicité, ce qui finalement, par l'emploi de doses plus élevées, permet d'arriver aux mêmes résultats.

OBSERVATION I

Crises de tachycardie paroxystique chez une malade atteinte de rétrécissement mitral. Echec de la Digitaline. La malade quitte l'hôpital après 6 jours de traitement avec la Digibaine. La diurèse est considérablement augmentée, la tachycardie a disparu.

Mme D..., 41 ans, rentre à l'hôpital pour crises de tachycardie paroxystique.

D'après les renseignements fournis par la malade, elle se plaint de dyspnée d'effort depuis 12 ans environ, et les premiers troubles fonctionnels seraient apparus au moment d'une première grossesse. Mère de deux enfants bien portants, elle n'a présenté aucune maladie sérieuse dans son enfance, et les troubles cardiaques l'ont obligée à s'aliter seulement l'année dernière. A cette date, elle présente, en dehors de la dyspnée, de l'œdème des membres inférieurs qui disparut bientôt par le repos et le traitement digitalique.

A l'examen, la malade est amaigrie (10 kilos environ). Elle présente de la cyanose des lèvres et des pommettes et se plaint de palpitations douloureuses.

L'examen du cœur montre une tachyarythmie intense. Il existe un léger souffle systolique se propageant vers l'aisselle.

Le foie n'est pas augmenté de volume.

Les urines sont peu abondantes (500 gr.), mais ne contiennent ni sucre ni albumine.

Quatre jours après son entrée, malgré le repos et une cure digitalique qui ont précédé son hospitalisation, la malade est prise brusquement d'une crise de tachycardie. Son cœur bat à 240 par minute. Le pouls est petit, difficilement perceptible.

La cyanose des lèvres est très accentuée, les urines rares. Malgré un traitement digitalique prescrit, la tachycardie persiste. Les urines diminuent pour atteindre 250 cc. en 24 heures.

Devant l'insuccès thérapeutique, on se décide à 4 injections intra-veineuses de Digibaine (20 gouttes. Dès la 1^{re} injection, la malade se sent considérablement améliorée et le pouls tombe à 80 à la minute.

L'auscultation du cœur permet alors d'entendre un roulement diastolique et un léger souffle systolique de la pointe.

La diurèse augmente pour atteindre progressivement 2 litres le 6^e jour du traitement.

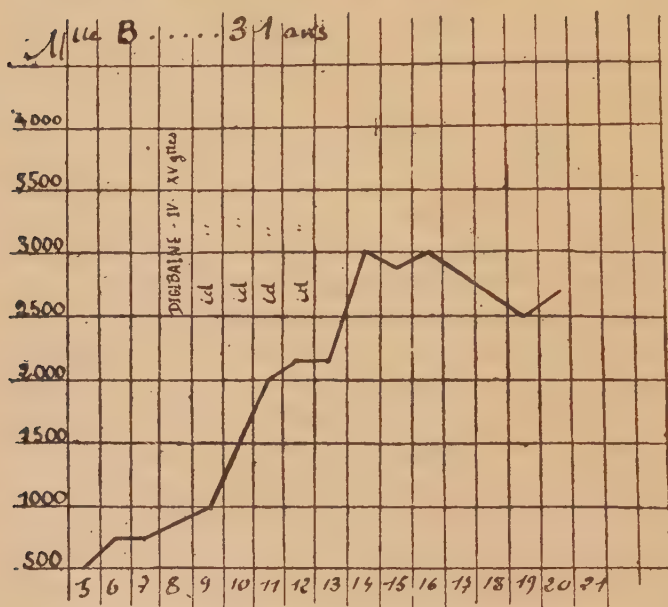
La malade, se sentant guérie, quitte l'hôpital 6 jours après le traitement.

Revue régulièrement tous les mois depuis 6 mois, la malade n'a présenté aucun accident grâce à l'administration 8 jours par mois de XXX gouttes de Digibaine par la bouche.

OBSERVATION II

Rétrécissement mitral avec insuffisance cardiaque totale.

Echec de l'Ouabaine et de la Digitaline prises isolément. Amélioration nette des signes fonctionnels et de la diurèse à la 2^e injection de Digibaine.



Mme B..., 31 ans, couturière, entre à l'hôpital le 28 mai 1922 pour palpitations, dyspnée continue et œdème des membres inférieurs.

Pas d'antécédents intéressants à signaler.

La malade est soignée pour troubles cardiaques depuis 10 ans. Mais jusqu'en 1917, la malade pouvait encore vaquer à ses occupations, en évitant toute grande fatigue, et ceci grâce à une cure digitalique entretenue chaque mois (L gouttes

en 5 jours). Depuis janvier 1921, les accidents sont devenus plus tenaces, plus fréquents, et lors d'un dernier séjour de plusieurs mois à l'hôpital de la Pitié, elle subit avec succès une cure d'Ouabaine suivie d'une cure digitalique. A la suite de ce traitement, elle put reprendre ses occupations. Sa santé se maintient tant bien que mal sous l'influence du repos et de tonicardiaques variés. Mais à la longue, la Digitaline et l'Ouabaine n'agissent plus, la dyspnée, les œdèmes généralisés, l'ascite augmente de jour en jour et oblige la malade à entrer dans le service.

Examen de la malade à son entrée :

Malade pâle, amaigrie, très dyspnéique. Douleurs angineuses irradiées. Œdèmes généralisés.

Poumons : quelques râles sibilants au sommet gauche.

Foie : légèrement douloureux à la palpation.

Cœur : frémissement cataire. Augmentation de l'aire transversale du cœur. Matité dépassant le bord droit du sternum.

A l'auscultation, gros souffle systolique à timbre râpeux au niveau de l'appendice xyphoïde. Arythmie complète. Les urines sont peu abondantes et oscillent autour de 400 cc.

Le 1^{er} juin : injection intra-veineuse de XX gouttes de Digibaine dans 2 cm³ d'eau stérilisée. Cette première injection est suivie de palpitations douloureuses avec nausées et vomissements.

Le 2 juin : nouvelle injection qui est mieux supportée et qui est suivie d'une diurèse de près de 3 litres.

Les jours suivants, trois nouvelles injections de Digibaine sont pratiquées. La diurèse se maintient autour de trois litres, les œdèmes fondent, la dyspnée s'atténue et au bout de 15 jours, l'état général est assez satisfaisant pour que la malade sorte de l'hôpital.

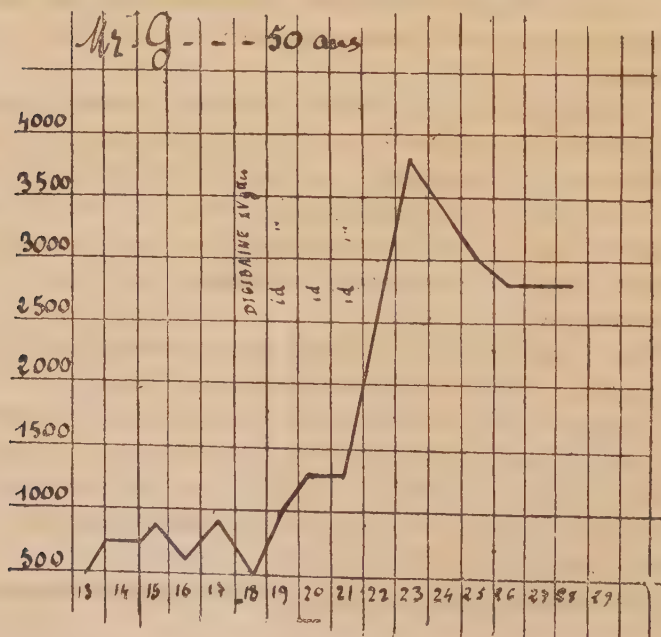
Depuis lors, c'est-à-dire depuis 6 mois, nulle médication

intraveineuse n'a été pratiquée, mais de façon continue, elle prend chaque jour, avec de courtes interruptions, XV gouttes de Digibaine, et n'a présenté aucun trouble cardiaque sérieux.

De temps en temps, elle vient faire un petit séjour à l'hôpital. On double la dose de sa médication quasi journalière, mais, en réalité, elle circule assez facilement et le taux de ses urines se maintient aux environs de deux litres.

OBSERVATION III

Insuffisance du cœur gauche, chez un aortique. Hypertrophie hépatique qui nécessite un traitement tonicardiaque avant d'instituer un traitement spécifique. Echec de la Digitaline d'emblée. L'Ouabaine, après un premier succès, épuise ses effets. L'association Digitaline-Ouabaine amène une régression des symptômes.



G..., 56 ans, entre à l'hôpital pour dyspnée d'effort et fatigue générale.

Dans les antécédents, il y a lieu de retenir une syphilis contractée à l'âge de 23 ans.

A l'examen, le malade se plaint de dyspnée d'effort.

Le cœur est augmenté de volume, la pointe bat dans le 6^e espace et l'auscultation révèle un double souffle aortique et un souffle systolique d'insuffisance mitrale fonctionnelle.

Le foie est douloureux à la palpation et déborde de deux travers de doigt les fausses côtes, ce qui nécessite une grande prudence dans la conduite du traitement spécifique.

Le malade est soumis à une cure de cyanure d'hydrargyre, mais à la 3^e injection, sa dyspnée augmente, la diurèse diminue et l'on voit apparaître des crises de tachyarythmie et de l'œdème malléolaire.

On soumet le malade à une cure digitalique qui est très mal supportée et le surlendemain, le malade fait de l'œdème aigu du poumon avec hémoptysie.

La crise calmée, on institue un traitement à l'Ouabaine, à la dose de 1/4 de milligramme et associée à la théobromine. Le succès est manifeste et le malade peut supporter un traitement à l'arsenobenzol. Tout cela dans l'espace de 6 semaines environ. Au bout de ce temps, les signes d'insuffisance du ventricule gauche réapparaissent avec dyspnée continue, expectoration mousseuse, insomnies, vomissements et subictère. Un nouveau traitement à l'Ouabaine est alors institué, mais sans résultat cette fois.

On pratique alors cinq injections du mélange Digitaline-Ouabaine à la dose de XX gouttes dans 2 cc. d'eau distillée, chacune à vingt-quatre heures d'intervalle. La première est assez mal supportée. Les autres ne donnent lieu à aucun incident. Elles ont comme conséquence la régression des signes asystoliques et de l'anurie à la faveur d'une diurèse de 3 litres.

L'amélioration ne dure pas. Au bout d'une semaine, de nouvelles cures deviennent nécessaires. On emploie de nouveau l'Ouabaine et la Digitaline isolées. Mais il faut de nouveau recourir au mélange devant les insuccès nettement confirmés. Le malade subit trois séries de cinq injections chacune. Il quitte l'hôpital. Son équilibre circulatoire étant rétabli.

OBSERVATION (personnelle)

Crises angineuses et dyspnée de décubitus chez une aortique âgée de 59 ans. Cure prolongée du mélange Digitaline-Ouabaine, à la dose de XV gouttes par jour. Amélioration très nette des signes fonctionnels, et de la diurèse.

Mme S..., 59 ans, entre à l'hôpital le 22 décembre 1922 pour étouffements et crises angineuses très violentes.

Il y a un an, les crises ont débuté brusquement la nuit par une douleur très vive dans la région rétrosternale, douleur d'abord localisée, puis s'irradiant vers l'épaule et le membre supérieur gauche, douleur accompagnée d'une sensation d'angoisse. Une potion ordonnée par le médecin est suivie d'une sédation des douleurs, mais, les jours qui suivent, le membre supérieur gauche reste engourdi. Après cette crise, la dyspnée s'est installée, augmentant à l'occasion de l'effort.

Antécédents. — Dans son enfance, on relève une typhoïde à l'âge de 15 ans. Depuis l'âge de 30 ans, douleurs rhumatoïdes accompagnées de gonflement des articulations, mais pas de crises de rhumatisme articulaire aigu nettes.

En 1918, dysarthrie survenue aux dires de la malade, à la suite d'une grande frayeur, dysarthrie qui a duré 4 mois environ. La malade a également présenté des vertiges accompagnés de vomissements. Cinq enfants dont trois vivants.

1 mort de broncho-pneumonie, l'autre de gastro-entérite infantile. Pas de fausses couches. Pas de spécificité.

Examen du 23 décembre 1922.

Dyspnée de décubitus très accentuée, la malade se plaint d'une violente douleur siégeant au niveau du sternum et s'irradiant vers le bras gauche.

Pouls à 95 ; Tension 19-9.

La pointe du cœur bat dans le 5^e espace. A l'auscultation, souffle systolique de la base et de la pointe. Bruit de galop. Clangor du 2^e bruit.

Urines peu abondantes : 300 grammes.

La malade est traitée par le mélange Digitaline-Ouabaine à la dose de XV gouttes par jour « per os ».

Examen du 8 janvier 1923.

La dyspnée s'est notablement améliorée. Les crises angineuses se bornent à une sensation douloureuse et passagère derrière le sternum.

La diurèse se maintient aux environs de 1.500 à 2.000 centimètres cubes. Les signes stéthoscopiques restent les mêmes.

Examen du 28 janvier 1923.

Les signes fonctionnels ont complètement disparu. La malade peut circuler, sans éprouver de gêne ni d'oppression. La douleur qui persistait, bien que légère, a également complètement disparu.

La diurèse est toujours satisfaisante et se maintient au niveau de 1.500 cc.

Le bruit de galop n'est plus perceptible que par instants. La malade sort de l'hôpital.

De ces trois dernières observations, le fait capital, le fait que nous voulions mettre en lumière se dégage d'une façon péremptoire. L'échec de la Digitaline et de l'Ouabaïne isolées ne pouvait mieux mettre en valeur l'action du nouveau complexe toni-cardiaque. Et si nous avons tenu à ajouter une quatrième observation où l'association fut administrée pour ainsi dire d'emblée, c'est pour bien montrer que si le mélange Digitaline-Ouabaïne conserve ses indications bien nettes et bien particulières, c'est-à-dire reste indiquée toutes les fois que ces deux médicaments pris séparément se sont montrés inactifs, *à fortiori* pourront bénéficier de son emploi tous les malades relevant de chacun d'eux isolément. Certes, partant de ce principe, nous ne voulons pas généraliser et prôner l'association au point d'en faire l'unique médicament toni-cardiaque. Nous voulons simplement faire remarquer que du mélange de ces deux médicaments n'est pas sorti un produit nouveau à propriétés thérapeutiques nouvelles, les composants de cette association ne font que se compléter heureusement dans leur action, leurs propriétés toni-cardiaques s'ajoutent et mutuellement ils viennent au secours l'un de l'autre. En un mot, nous possédons, dans le complexe Digitaline-Ouabaïne, un médicament à action toni-cardiaque renforcée. C'est la raison qui nous le fit employer dans tous les cas où il fallait mettre en œuvre une thérapeutique énergique. Sans avoir recours à la voie intra-

veineuse et administré par la bouche à la dose de XV à XXX gouttes par jour, nous avons toujours obtenu de francs succès, que certes nous aurions pu observer avec chacun des constituants, mais qui eut nécessité alors la pratique des injections intra-veineuses. Assurément, nous ne voulons pas, comme le dit si justement M. Laubry, « parler d'une supériorité dont nous n'avons pas la preuve, mais d'une égalité dont nous avons au moins l'impression ».

Un autre point qui mérite d'être signalé en passant, c'est l'avantage que nous a donné l'association quand il s'agit de cures prolongées. Nous avons pu avec cette médication, traiter des malades pendant de longs mois sans jamais observer de phénomènes d'intolérance. Dans deux des observations déjà rapportées, les malades ont été soumis pendant six mois à une cure de Digibaïne, à la dose de XV gouttes par jour, d'une façon presque continue, sans observer jamais que de bons résultats d'une telle pratique. Ce qui, assurément, ne saurait être dédaigné, si l'on songe aux inconvénients de l'Ouabaïne et de la Digitaline, quand il s'agit d'instituer un traitement d'entretien.

Mais, pour en revenir au sujet qui nous intéresse plus particulièrement, comment expliquer l'activité du complexe Digitaline-Ouabaïne dans des cas où précisément chacun des composants s'est montré inefficace. Doit-on, comme on l'a fait, imputer ces insuccès à l'idosyncrasie du malade ; il se peut, à la rigueur, que cet argument soit plausible

dans certains cas, mais ce n'est pas la raison dominante. Doit-on parler de l'heureuse action qu'exerce l'Ouabaïne sur la circulation générale et en particulier sur la circulation porte, rendant plus facile l'absorption ultérieure de la Digitale ? Cela ne semble guère probable non plus.

Il est plus logique, en vérité, de penser que l'interprétation de ces faits se déduit de l'étude pharmacodynamique même de ces médicaments. Tout en restant fidèles aux idées de M. Laubry, qui ne voit pas une distinction nettement tranchée entre ces deux toni-cardiaques, nous conviendrons, comme le professe, M. Vaquez, que la Digitaline est plutôt le médicament du rythme et de la vitesse et l'Ouabaïne le médicament du tonus. En possession de ces données de physiopathologie, la solution de ce qui se passe en clinique nous est facile. L'Ouabaïne redonnant au myocarde toute sa vigueur permet à la Digitaline de répondre à son tour en agissant sur le système nerveux cardiaque et si cette drogue s'était montré jusque-là inactive, la raison en est dans la perte de tonicité du myocarde, qui, s'étant épuisé à la longue, n'était plus apte à recevoir les excitations du système nerveux. C'est la période où l'on voit survenir les accidents digitaliques pour peu que l'on prolonge la cure avec ce toni-cardiaque.

En ce qui concerne l'Ouabaïne, il en est de même. Il arrive parfois que son action libératrice reste incomplète. En restituant au myocarde sa tonicité, elle demeure impuissante à ralentir le cœur et à produire la diurèse. Son action se borne à mettre

le cœur dans un état de réceptivité, mais pour se parfaire, elle nécessite un appel à la Digitale qui retrouve alors ses fonctions.

Dès lors, l'association Digitaline-Ouabaïne nous apparaît nettement dans ses indications, et son emploi sera judicieux, chaque fois qu'il existe un trouble du tonus. Qu'il s'agisse d'insuffisance du cœur droit, qu'accompagne si souvent cette arythmie particulière, arythmie complète que caractérise une augmentation anormale des contractions et une variation dans leur amplitude, qu'il s'agisse de myocardites avec tachycardie, le mélange sera toujours le remède de choix, car s'adressant à la fois aux troubles du tonus et de la conductibilité, il évitera ce cercle vicieux, qui se produirait fatalement, si l'on avait en vue seulement l'une quelconque des parties défaillantes.

Assurer cependant que dans tous les cas l'administration du mélange fut suivie de succès serait fort préjuger de la valeur d'un tel médicament. Certes, il y eut des échecs, mais ils n'étonneront pas si l'on songe à l'état de cachexie cardiaque avancée de ces sujets arrivés à la phase dernière de leur maladie. Aussi ne retiendrons-nous que les succès que nous avons pu obtenir. Ils suffisent pour assurer au complexe Digitaline-Ouabaïne une place de premier plan dans l'arsenal de thérapeutiques tonocardiaques, et c'est tout à l'honneur de M. Laubry, d'avoir su mettre en lumière tous les avantages que l'on pouvait retirer d'une telle association.

CONCLUSIONS

— « 0 » —

De l'étude que nous avons entreprise et des résultats obtenus, il ressort que l'association digitale-ouabaïne se trouve indiquée :

1° Dans tous les cas où l'emploi de toni-cardiaques, si puissants soient-ils, se sont trouvés inefficaces ;

2° Chaque fois que l'on voudra mettre en œuvre une médication énergique et que l'on sera tenté d'instituer un traitement prolongé et continu.

Tous nos malades ont été traités avec une solution hydro-alcoolique glycinée. (Digibaine Deglaude), rigoureusement titrée et telle que XV gouttes égalent 1/10 de milligr. de digitale cristallisée plus 2/10 de milligr. d'ouabaïne cristallisée.

La voie intra-veineuse a été utilisée dans tous les cas où il fallait agir vite et énergiquement. A la dose de XV gouttes de la solution dans 2 cm³ d'eau stérilisée, nous avons obtenu de véritables succès comme le montrent nos observations. En réalité, les injections n'ont pas dû être pratiquées longtemps et les séries ne dépassent pas cinq piqûres en général. Chez certains malades, quelques accidents d'intolérance furent signalés ; jamais, ils ne furent assez graves pour contre-indiquer la pratique des injections intra-veineuses.

Par la voie buccale, l'association demeure, néanmoins, le traitement de choix, tant par sa simplicité

que par sa tolérance. C'est par cette voie que les malades ont continué leur cure, la phase critique passée sous l'influence des injections. La dose de XV gouttes par jour a été maintenue pendant de longs mois chez de tels malades et d'une façon presque continue, sans observer jamais de phénomènes d'accumulation.

Ces doses peuvent être sensiblement augmentées chez les cardiaques, où il faut d'emblée frapper fort. La dose de XXX gouttes par jour peut être considérée comme une dose moyenne que nous avons souvent dépassée pour atteindre L gouttes par jour en deux fois. De telles doses ne sauraient, bien entendu, être maintenues longtemps, mais il ne faut pas oublier qu'il s'agit de cardiaques arrivés à une phase aiguë de leur maladie, chez lesquels il faut songer à rétablir l'équilibre circulatoire, avant de prescrire un traitement d'entretien.



Vu : *Le Doyen,*
H. ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse,*
P. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHALME. — C. R. Ac. Sc., 5 février et 4 mars 1912.
- ARNAULD. — C. R. Ac. Sc. 1888, 106 et 107. *Bul. Soc. Chir. mique*, 14 décembre 1888.
- AUBE. — Thèse de Montpellier, 1921.
- BARAIGE. — Thèse de Lyon, 1920.
- BARIÉ. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 4 juin 1909.
- BELLON. — Thèse de Paris, 1922.
- BLONDEL. — *Bulletin génér. de Thérapeutique*, 5 fév. 1888.
- BONNAMOUR. — *Journal de Méd. de Lyon*, 5 fév. 1921.
- CASTAIGNE. — *Journal Méd. Français*, mai 1918.
- CATILLON. — *Journal Méd. Français*, mai 1918.
- CATILLON. — *Archives de Pharmac.*, t. III, p. 100, 1888.
- CHAUFFARD et TROISIER. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 2 avril 1909.
- CHEINISSE. — *Presse Médicale*, 19 mars 1921.
- DAVID. — *Journal des Sciences Méd. de Lille*, 14 juin 1921.
- DANIELOPOLU. — *Presse Médicale*, 24 septembre 1921.
- DIMITRACOFF. — Thèse Paris, 1922.
- DONZELOT. — *Journal de Méd. et Chir. Pratiques*, 10 août 1921.
- ESMEIN. — *Revue de Méd.*, janvier 1920.
- FIESSINGER (Ch.). — *Journal des Praticiens*, 8 mai 1918.
- FIESSINGER (Noël) — *Journal Méd. Français*, avril 1921.
- FRAENKEL. — 24^e Congrès. *Méd. interne*, juin 1906, janvier 1905.
- FLOEISCHMANN. — *Deutsche Mediz. Woch*, 1909, n° 21.
- FRAENKEL et FLEISCHMANN. — *Arch. S. Expert, Patholog.* LXIV, 1 et 2.
- GLE Y. — C. R. Ac. Sc., 30 juillet 1888.
- GLE Y et LAPICQUE. — C. R. Soc. Biol., 7 juill. 1887.

- GLEYS et RONDEAU. — C. R. Soc. Biol., 5 mai 1888.
- GORIS et VISCHNIAG. — *Bull. des Sc. Ph.* 19, 1912, p. 651.
- HANBURY. — Histoire des drogues d'origine végétale.
- HARDY et GALLOIS. — C. R. Ac. Sc., t. XXXIV, p. 261, 1877.
- HERTZ et SCHNEIDER. — Soc. Méd. des Hôp., 2 avril 1909.
- HOCHHEIM. — *Zentralblatt für innere Medizin*, 1906- n° 3.
- KRAILSHEIMER. — *Arch. für exper. Pathol.*, 1910.
- LAUBRY et LECOMTE. — Archives des maladies du cœur, mai 1909.
- LAUBRY et PEZZI. — C. R. Soc. Méd. des Hôpitaux, 4 juillet 1922.
- LAUBRY. .. *Sciences Médicales*, 15 octobre 1922.
- LAUBRY. — C. R. Soc. Méd. des Hôpitaux, 26 janvier 1923.
— *Bull.*, 2 fév. 1923.
- LECOMTE. — *La Médecine*, mars 1920.
- LELLIS. — *Brazil Medico*, 12 mars 1921.
- LENCLOS. — Thèse Lille, oct. 1919.
- LIEBERMEISTER. — *Mediz. Klin.*, p. 8, 1908.
- LINZENMEIER. — Dissertation Heidelberg, 1909.
- LUST. — *Deutsches Arch. f. Klin.-Med.*, p. 182, 1908.
- LUTEMBACHER. — Arch. mal. de cœur. Avril 1916-août 1917-
octobre 1918.
- LYONNET. — *Lyon Médical*, 25 juillet 1920.
- MARTINET. — Thérapeutique.
- MINET. — *Gazette Méd. des Praticiens*, 1^{er} janvier 1921.
- POUCHET. — *Traité de pharmacologie*.
- RIBIERRE et R. GIROUX. — Soc. Méd. des Hôp., 1922.
- RICHAUD (A.). — Arch. int. Pharm. et Thérap., 1920,
t. XXV.
- RICHAUD (A.). — *Bull. Ac. Méd.*, 12 avril 1921.
- RICHAUD (A.). — J. P. C., t. XXIV, n° 5, 1^{er} sept. 1921.
- SCHADEL. — *Zeitschr. f. Kraenkenpflege*, 1905, n° 7.
- SIMICI (D.). — Archives des maladies de cœur, mai 1919.

- STARCK. — *Deutsche Mediz. Wochen*, n° 12, 1907.
- THOMS. — *Berichte Deutsch Pharm. Gesell*, 1904, n° 3.
- TIFFENEAU. — *Bull. Ac. Méd.*, 8 février 1921.
- TIFFENEAU. — *Bull. Sciences Pharm.*, février-mars-avril-mai 1922.
- VAQUEZ et LECOMTE. — *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 26 mars 1909.
- VAQUEZ et LUTEMBACHER. — *Bull. Ac. Méd.*, 20 mars 1917.
- VAQUEZ et LUTEMBACHER. — *Arch. Mal. du cœur*, avril et octobre 1917.
- VAQUEZ et LUTEMBACHER. — *Paris Médical*, 4 mai 1918.
- VAQUEZ. — *Traité Médecine et Thérapeutique*. Gilbert et Carnot, XXIII, 1921, p. 742.
- ZUEBLIN. — *Médical Record*, 31 août 1915.

